

明 細 書

多糖類含有組成物および涙液層安定化点眼剤

技術分野

- 5 本発明は、多糖類含有組成物およびそれを含有する涙液層安定化点眼剤に関する。

背景技術

- 10 食品、医薬品、化粧品、トイレットリーなどの分野では、多糖類などから成る種々のゲル化剤、増粘剤が使用されており、ゲル状およびゾル状の製品が数多く上市されている。これらの分野では、ゾル／ゲル状態を厳密に制御することによって今までにない食感や塗布性、生体親和性、薬物滞留性、薬理的効果を付与する技術が求められている。

- 15 多糖類の中でも、寒天は、既に食品等に広く利用されており、日本薬局方に掲載されていることから安全性が高い。また、寒天は、水分の蒸発を抑制する保水作用を有することから、食品、医薬品、化粧品などの保水剤として有用であることが知られている。最近では、寒天のブランド別の保水効果の比較までなされている(In Vitro Cell. Dev. Biol. Plant, 35, 94-101 (1999))。
- 20

- 25 寒天 (agar) は、テングサやオゴノリなど各種の紅藻の細胞壁マトリックスに含まれる多糖であり、熱水で抽出して得られる。寒天は均一な物質ではなく、硫酸基を含まないアガロース (agarose) と硫酸基などを含むアガロペクチン

(agaropectin) とに大きく分けられる。アガロースの割合は紅藻の種類によって異なり、例えばテングサ寒天ではアガロースが約 70% を占める。

塗布性や薬物滞留性を向上させるための低粘度の多糖類組成物が知られており、寒天をゲル化転移温度より高い温度で水系溶媒に溶解し、剪断力を加えながらゲル化転移温度以下に冷却することによって得られるマイクロゲルを含有する低
5 粘度の液状多糖類組成物およびその製造方法が例えば特開 2 0 0 3 - 1 2 8 5 8 8 号公報および欧州特許第 3 5 5 9 0 8 号明細書に開示されている。

特開 2 0 0 3 - 1 2 8 5 8 8 号公報には、多糖類組成物の眼科応用として薬物の組織移行性向上効果が開示されており、
10 多糖類組成物が点眼剤の基剤として有用であることが知られている。

一方、コンピュータ等の作業が日常化している昨今では、ドライアイ症状の多発化が眼科領域で問題視されている。眼球表面を覆っている涙液層は極めて薄く、滑らかに保たれて
15 いるが、涙液層が不安定になるとその表面が滑らかでなくなる結果、まばたきをするまでの短時間のあいだにドライスポットという乾燥部分が生じ、角膜の一部が露出することがある。このように、眼球表面の涙液層が不安定化すれば、眼部に乾燥感や不快感を伴い、さらに角膜の露出が頻繁に生じると、角膜や結膜などの外眼部に深刻な障害を引き起こすこと
20 がある。この点、特開 2 0 0 1 - 2 4 7 4 6 6 号公報の発明は、イオン性のコンタクトレンズにポリビニルピロリドンを吸着させて、イオンチャージを中和することにより涙液層を安定化するシステムに関するものであり、コンタクトレンズ
25 用点眼剤や装着液に適している。

寒天を眼科分野に応用する技術としては、例えば特開 2 0 0 3 - 1 2 8 5 8 8 号公報、欧州特許第 2 6 7 0 1 5 号明細書には、寒天を点眼剤の基剤として使用することにより、薬

物の眼内移行性を向上させる点眼剤に関する発明が記載されている。

これまでに多糖類、とりわけ寒天の薬理的効果については殆ど知られておらず、寒天を利用して眼球表面の涙液層を安定化するという発想は未だ無い。特に寒天と水系溶媒から成る多糖類組成物において、そのゾル／ゲル成分比を制御することによって、その組成物と接触した組織を安定化させる技術は未だ知られていない。

10 発明の開示

安全性に優れ、哺乳類に局所投与したとき粘膜組織上に均一に分散可能な組成物を見出すと共に、接触する組織の安定性向上を図れる組成物の開発が望まれている。特に、眼科分野においては涙液層を長時間安定化し、眼球表面の涙液層を滑らかに保つことができる組成物を含む点眼剤の開発が望まれている。

そこで、本発明者は、種々の化合物について検討した結果、驚くべきことに食品等に汎用され、入手が容易で、かつ、人体に対する安全性にも優れている寒天に代表される多糖類および水を必須成分とする組成物において、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを特徴とする多糖類含有組成物が、接触する組織の安定化効果を有することを見い出した。この安定化効果を検証するため、角膜表面不正指数変化試験を実施して、低粘度の寒天含有組成物から成る点眼剤を点眼した後に眼球表面の球面不正（なお、球面不正は、角膜表面の涙液層の形状が不正になるほど大きくなる。）を経時的に測定した結果、寒天を含有する点眼剤は

眼球表面の涙液層を顕著に安定化することが判明した。

すなわち、本発明は、

(1) 多糖類および水を必須成分とする組成物において、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後5の沈殿多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを特徴とする多糖類含有組成物。

(2) 該沈殿多糖類量が55重量%未満である(1)記載の多糖類含有組成物。

10 (3) 該沈殿多糖類量が30重量%未満である(1)記載の多糖類含有組成物。

(4) 該多糖類の濃度が0.0001～1重量%である(1)～(3)記載の多糖類含有組成物。

(5) 該多糖類の濃度が0.0002～0.5重量%である(1)～(3)記載の多糖類含有組成物。

15 (6) 哺乳類に局所投与したとき粘膜上に均一に分散することを特徴とする請求項1～5記載の多糖類含有組成物。

(7) 粘膜が眼粘膜である(6)記載の多糖類含有組成物。

(8) 該多糖類が寒天である(1)～(7)記載の多糖類含有組成物。

20 (9) 多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を加えながらゲル転移温度以下に冷却して得る多糖類含有組成物の製造方法であって、得られた組成物を、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿多糖類量25が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを特徴とする、多糖類含有組成物の製造方法。

(10) 多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を

加えながらゲル転移温度以下に冷却した後、遠心分離器で 2
5℃、40000×g で1時間遠心分離して得る上澄み液か
ら成る多糖類含有組成物の製造方法であって、得られた組成
物を、遠心分離器で40000×g で遠心分離した後の沈殿
5 多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを
特徴とする、多糖類含有組成物の製造方法。

(11) 該沈殿量が55重量%未満である(9)または(1
0)記載の多糖類含有組成物の製造方法。

(12) 該沈殿量が30重量%未満である(9)または(1
10 0)記載の多糖類含有組成物の製造方法。

(13) 遠心分離して得られる上澄み液における多糖類濃度
が、0.0001～1重量%である(9)～(12)記載の
多糖類含有組成物の製造方法。

(14) 遠心分離して得られる上澄み液における多糖類濃度
15 が、0.0002～0.5重量%である(9)～(12)記
載の多糖類含有組成物の製造方法。

(15) 多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル
転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を
加えながらゲル転移温度以下に冷却する多糖類含有組成物の
20 製造方法であって、得られた組成物を希釈して0.0001
～1重量%に合わせ、哺乳類に局所投与したとき粘膜組織上
に均一に分散することを特徴とする、多糖類含有組成物の製
造方法。

(16) 哺乳類に局所投与したとき粘膜組織上に均一に分散
25 する多糖類含有組成物である、(9)～(15)記載の多糖
類含有組成物の製造方法。

(17) 粘膜が眼粘膜である(16)記載の多糖類含有組成
物の製造方法。

(18) 該多糖類が寒天である(9)～(17)記載の多糖類含有組成物の製造方法。

(19) (1)～(8)に記載の多糖類含有組成物を少なくともひとつの構成成分として含有するコンタクトレンズ用装着または保存剤。

(20) 眼球表面の涙液層を安定化させることを特徴とする寒天含有点眼剤。

(21) 眼球表面の涙液層を安定化させることにより、ドライアイを治療又は予防するための寒天含有点眼剤。

10 (22) 寒天および水を必須成分とする組成物において、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿寒天量が、全含有寒天量の65重量%未満であり、点眼投与したとき眼表面上に均一に分散することを特徴とする寒天組成物を含有する(20)または(21)記載の寒天含
15 有点眼剤。

(23) 寒天の含有量が0.0001～1重量%である(20)～(22)記載の寒天含有点眼剤。

(24) 寒天の含有量が0.001～0.5重量%である(20)～(22)記載の寒天含有点眼剤。

20 (25) 寒天の重量平均分子量が1～100万である(20)～(22)記載の寒天含有点眼剤。

(26) 点眼剤の粘度がE型粘度計(25℃、ずり速度：100 s⁻¹)で30 mPas以下である(20)～(22)記載の寒天含有点眼剤。

25 (27) 寒天を含有する点眼剤を点眼することにより、眼球表面の涙液層を安定化するシステム、に関する。

本発明に用いられる多糖類とは、広義には二糖、三糖、四糖等のオリゴ糖を含めて、加水分解によって二分子以上の単

糖を生じる全ての炭水化物であるものを言い、天然に産生するものあるいは天然に産生する多糖類を加工したもの、人工的に合成されたもの等が挙げられる。具体例としては、寒天、アガロース、アガロペクチン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、イソリケナン、ラミナラン、リケナン、グルカン、イヌリン、レバン、フルクタン、ガラクタン、マンナン、キシラン、アラビナン、ペントザン、アルギン酸、ペクチン酸、プロツベリン酸、キチン、コロミン酸、ポルフィラン、フコイダン、アスコフィラン、カラギナン、ペクチン、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、タラガム、アラビアガム、ジェランガム等が挙げられ、なかでも海草から得られる多糖類、寒天、アガロース、アガロペクチン、ラミナラン、フルクタン、ガラクタン、ペントザン、アルギン酸、キチン、ポルフィラン、フコイダン、アスコフィラン、カラギナン等が好ましく、更に好ましくは、寒天、アガロース、アガロペクチンである。特に寒天が好ましい。

本発明で用いられる寒天は、特に制限はなく、例えば天草等の海草から容易に得ることができる寒天を使用することができる。また、市販の寒天は20～30%の水分を含んでいるのが通常であるが、本発明の多糖類含有組成物において寒天を使用する場合、市販の寒天をそのまま使用してもよく、また、物理的又は化学的に修飾した寒天を使用することもできる。かかる寒天として、例えば伊那食品工業社製のUP-6、UP-16、UP-37、M-7、M-9、AX-30、AX-100、AX-200、BX-30、BX-100、BX-200、PS-5、PS-6、PS-7、PS-8などが挙げられる。本発明で使用する寒天は、種々のグレードのものを単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いても

よい。

本発明の多糖類含有組成物中の多糖類の含有量は特に制限されない。多糖類が寒天の場合、寒天の含有量は、特に制限されないが、0.0001～1重量%であることが好ましい。

- 5 より好ましい寒天の含有量は0.001～0.5重量%であり、さらに好ましくは0.005～0.1重量%である。寒天の含有量が0.0001重量%未満であると寒天による粘膜表層の安定化作用を充分には発揮せず、また、1重量%を超えると寒天含有組成物の粘度が上昇し、表面への広がりや浸透が悪化し、眼科用途に用いる場合には却って差し心地感が損なわれるからである。

- 15 本発明の多糖類含有組成物に含まれる多糖類の分子量は特に制限されない。特に寒天の分子量は特に制限されないが、重量平均分子量が1～100万であることが好ましい。より好ましい重量平均分子量は、2～30万である。寒天の重量平均分子量が100万を超えると寒天含有組成物を低粘度に保つことが困難となるからである。なお、寒天の重量平均分子量は、ゲル浸透クロマトグラフィーを用いて測定することができる。

- 20 本発明の多糖類含有組成物の、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿多糖類量は少ない方が好ましく、多すぎると粘膜表層への広がりや浸透を悪化させるだけでなく、とくに点眼剤の場合には差しごち感を悪化させる。沈殿多糖類量は65重量%未満が好ましく、更に55重量%未満が好ましく、30重量%未満が最も好ましい。

特に眼科用途で用いる場合の点眼剤の粘度は、E型粘度計(25℃、ずり速度：100 s⁻¹)で30 mPas (= 30 セン

チポイズ) 以下となるように調整することが好ましい。より好ましい点眼剤の粘度は、10 mPas以下である。点眼剤の粘度が30 mPasを越えると、差し心地が悪くなる傾向がある。

本発明の多糖類含有組成物は、その一成分として好ましくは水系媒体を含む。水系媒体とは水を主成分とする液状の物質であり、水以外の成分は特に限定されないが、水の含有率が80重量%を越えるものが好ましく、90重量%を越えるものがより好ましい。

本発明の多糖類含有組成物において寒天を使用する場合の寒天の性状には、特に制約はなく、遠心分離器で25℃、4000×gで1時間遠心分離した後に、沈殿寒天量が全含有寒天量の65重量%未満であればどんな性状でも良い。例えば寒天が完全に溶解した状態のものでも、寒天が部分的に溶解した状態のものでも、また、少なくともその一部が寒天の粒子として分散した状態のものでも良い。少なくともその一部が寒天の粒子として分散した状態のものとは、具体的には溶解した状態の寒天の他に粒子状の寒天が水に分散したものであり、粒子状の寒天の粒子径は100 μm以下のものが好ましい。より好ましくは20 μm以下のものであり、10 μm以下のものがさらに好ましい。寒天の粒子径が100 μmを超えると点眼剤の保存安定性に悪影響を及ぼし、また、点眼時に物感を感じるなど差し心地に劣ることがある。微粒子状の寒天の形態は特に限定されないが、例えば球状、楕円状の他に不定型な形状を挙げることができる。

本発明の多糖類含有組成物は、多糖類と水系媒体とをゲル化転移温度以上、好ましくはゲル化転移温度+20℃以上に加温し、透明・均一な溶液状態とし、ついで応力を与えつつ、少なくともゲル化転移温度-20℃以下にまで冷却すること

によって得られる。均一な組成物が得られるという点でこの方法が最も好ましい。

本発明の寒天含有点眼剤は、水に寒天を溶解または分散させることによって也得られるが、寒天を含有する水溶液を加
5 熱して透明・均一な状態とし、必要に応じて、応力を与えつつ冷却することや超音波照射等の処理を行うことにより、寒天含有点眼剤の粘度を低下させることもできる。

応力を加える方法としては、振動、攪拌、圧縮、粉碎などいずれでもよいが、液体に剪断力を加えることになるので、
10 攪拌が最も好ましい。マグネティックスターラー、メカニカルスターラー、ミキサー、シェーカー、ローター、ホモジナイザーといった機器を用いて攪拌できる。また、冷却する手段は、空冷、水冷、氷冷、溶媒冷、風冷などが挙げられる。冷却はゲル化転移温度以下に冷却すれば原理的に十分である
15 が、実用的にはゲル化転移温度－20℃以下、あるいは、本発明の多糖類含有組成物はその使用が通常室温以下で行われることが多いので20℃程度にまで冷却する。冷却した後に、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離し、その上清を採取することによっても本発明の寒天含有組成物
20 が得られる。また、冷却した後に得られる組成物を水系媒体で希釈して濃度を0.0001～1重量％に合わせることもよっても得られる。

本発明の好ましい寒天含有点眼剤の態様としては、例えば重量平均分子量1～100万の寒天0.0001～1重量％
25 を配合した粘度30mPas以下の点眼剤が挙げられ、より好ましい態様としては、重量平均分子量2～30万の寒天0.001～0.5重量％を配合した粘度10mPas以下の点眼剤である。

本発明の多糖類含有組成物、特に寒天含有組成物には、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、安定化剤、保存剤等を適宜配合して点眼剤、塗布剤などの製剤にすることができる。本発明の多糖類含有組成物および点眼剤は、接触組織、
5 特に涙液層の安定化を目的とするものであるが、その目的を損なわない範囲で薬物を配合することもできる。

その様な薬物としては、抗菌剤、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗緑内障剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤などが挙げられる。

10 等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることもできる。

緩衝剤としては例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等を挙げるこ
15 ができる。

pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げるこ
20 ができる。

薬物や他の添加物が水難溶性の場合などに添加される可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等を挙げるこ
25 ができる。

安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム
25 等を挙げることもできる。

保存剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール

等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせ使用することもできる。

本発明の多糖類含有組成物、特に寒天含有組成物を製剤化する際には、pHは4.0～8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

本発明の組成物は、ハードあるいはソフトコンタクトレンズの装着液または保存液としての使用も好ましい形態の一つとしてあげられ、特にドライアイなどで装着が困難な患者に適している。

10 本発明の寒天含有点眼剤の点眼回数は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、1日1回～数回点眼すればよい。

後述する角膜表面不正指数変化試験の項で詳述するが、本発明中の寒天含有組成物から成る点眼剤を点眼した後に眼球表面の球面不正を経時的に測定したところ、本発明の寒天含
15 有点眼剤は、眼球表面の涙液層を長時間安定に保持する効果がある。また、本発明の点眼剤は、涙液分泌が不足する場合には人工涙液としての役割も併せもつ。さらに、本発明中の寒天含有組成物は、少量の寒天を含有するだけで涙液の安定化効果を発揮するので、眼科用途に用いた場合に点眼剤を低
20 粘度に保つことができ、良好な差し心地感、うるおい感をもたらすと共に安全性にも優れている。なお、寒天とトレハロース（寒天と同様に保水作用を有する化合物）の涙液安定化効果を比較すれば明らかなように、寒天は単に水を蓄えるだけでなく、トレハロースには無い特異な性質により涙液を安
25 定化している。

即ち、寒天自体が涙液安定化効果を有することを見出したものである。この涙液安定化効果を発揮するには、寒天が均一に粘膜表面に分散する必要がある。そのメカニズムは明ら

かになっていないが以下のように考えられる。ゲル状の寒天は寒天の分子の鎖どうしが分子鎖間で水素結合を形成し、水分子を取り込みながららせん構造を取り、より高次で強力な構造であり、遠心により沈殿すると考えられる。一方、水系媒体中に存在する寒天分子の中には、安定ならせん構造を形成せずに水和している自由度の高い寒天分子が存在し、このような寒天分子は遠心しても沈殿しない。このような状態にある寒天分子を含む液を眼粘膜表面上に投与すると、寒天分子は眼粘膜表面上に広範囲に広がることができるので、涙液安定化効果を発揮するものと考えられる。同じ量の寒天から成る高次構造のゲルを投与しても、眼粘膜表層への接触面が狭く、接触しても広がらないため涙液安定化は起こり得ないと考えられる。眼粘膜以外の粘膜についても同様の考察ができる。

15

図面の簡単な説明

図 1 は球面不正指数変化の時間的推移を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

20 以下に、実施例を掲げて本発明を詳しく説明するが、これは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[角膜表面不正指数変化試験]

25 本試験は、角膜形状測定装置を用いて、点眼剤を点眼した後の角膜表面の不正度(涙液層の不正度)を測定することによって、各被験点眼剤の涙液安定化作用を評価するものである。

(1) 被験溶液の調製

実施例 1

等張化剤として濃グリセリン 2.6 g を 100 ml フラスコ
にとり、精製水を加えて 100 ml とした。この溶液に寒天
(AX-30 : 重量平均分子量約 9 万) 0.1 g を加え加熱
し、約 100 °C で寒天を溶解させた後、マグネチックスター
5 ラーで攪拌しながら室温まで冷却し、微かに白濁した被験溶
液 1 (粘度 : 2.9 mPas) を得た。

実施例 2

寒天 (AX-30) 0.1 g に代えて寒天 (AX-30)
0.01 g を加えること以外は、調製例 1 と同様の操作を行
10 って、透明な被験溶液 2 (粘度 : 1.1 mPas) を得た。

実施例 3

精製水 100 ml に寒天 (UP-6 : 重量平均分子量約 2
2 万) 0.5 g を加えて加熱し、約 100 °C で溶解させた後、
マグネチックスターラーで攪拌しながら室温まで冷却し、白
15 濁した寒天溶液を得た。この寒天溶液 20 ml に濃グリセリ
ン 2.6 g を加え、精製水を加えて 100 ml とし、白濁
した被験溶液 3 (粘度 : 1.5 mPas) を得た。

比較例 1

等張化剤として濃グリセリン 2.6 g を 100 ml フラス
20 コにとり、精製水を加えて 100 ml とし、透明な比較被
験溶液 1 (粘度 : 1.0 mPas) を得た。

比較例 2

等張化剤として塩化ナトリウム 0.9 g を 100 ml メス
フラスコに取り、トレハロース 1.0 g を加え、攪拌溶解し
25 て、透明な比較被験溶液 2 (粘度 : 1.0 mPas) を得た。

比較例 3

精製水 100 ml に寒天 (AX-30) 0.5 g を加えて
加熱し、約 100 °C で溶解させた後、ホモミキサーで攪拌し

ながら室温まで冷却し、白濁した寒天溶液を得た。この寒天溶液に濃グリセリン 2.6 g を加え、白濁した比較被験溶液 3 (粘度: 約 20 mPas) を得た。

比較例 4

- 5 精製水 100 ml に寒天 (UP-6) 0.5 g を加えて加熱し、約 100℃ で溶解させた後、マグネチックスターラーで攪拌しながら室温まで冷却し、白濁した寒天溶液を得た。この寒天溶液に濃グリセリン 2.6 g を加え、白濁した比較被験溶液 4 (粘度: 38.1 mPas) を得た。

10 (2) 沈殿寒天量測定

- 上記調製方法によって得られた各被験溶液 3 mL を、60℃ のセーフティオープン SPH-101 (タバイ ESPEC 社製) に入れて 2 時間放置後、更に 120℃ に昇温して 2 時間処理し水を完全に除いた。デシケーター内で 25℃ まで冷却した
- 15 後、沈殿物の重量を AE160 (Mettler 社製) にて測定し、被験溶液の体積とそれから得られた沈殿寒天重量から被験溶液 10 mL に含まれる全含有寒天量を求めた。更に、各被験溶液 10 mL をインバータ・マルチパーパス高速冷却遠心機 6930 (KUBOTA 社製、ローター: RA-12
- 20 0) を用いて 25℃、40000 × g で 1 時間遠心分離し、得られた沈殿についても同様に 60℃、2 時間と 120℃、2 時間の加熱処理で水分を除き、冷却後沈殿寒天重量を測定した。各被験溶液について全含有寒天量に占める沈殿寒天量割合を求めた。グリセリンを除去するために重量測定前に乾
- 25 燥物をアセトンで洗浄後、乾燥した。

(3) 投与方法及び測定方法

上記調製方法によって得られた各被験溶液 20 μl を雄性日本白色ウサギの眼に全身麻酔下で点眼した後、強制開瞼下

で 0（点眼直後），10，20 および 30 分後の角膜表面形状を角膜形状測定装置（トーマー社製、TMS-2N）を用いて測定し、球面不正指数（球面不正指数は角膜表面の涙液層の形状が不正になるほど大きな値となる。）および球面不正指数変化（点眼直後の球面不正指数を各時間における球面不正指数から減じた値をいう。）を算出した。これらの結果を表 1 に示し、球面不正指数変化の時間的推移を図 1 に示す。なお、各被験溶液の球面不正指数は、4 例または 5 例の平均値を示す。

10

表 1

15

20

	試料	配合成分 (配合量)	粘度 (mPas)	30分後の球面 不正指数変化	沈殿寒天量の 占める割合(%)
実施例 1	被験溶液 1	AX-30 (0.1%)	2.9	0.10	22.2
実施例 2	被験溶液 2	AX-30 (0.01%)	1.1	0.22	≤0.1
実施例 3	被験溶液 3	UP-6 (0.1%)	1.5	0.40	21.5
比較例 1	比較被験 溶液 1	—	1.2	1.37	—
比較例 2	比較被験 溶液 2	トレハロース (1%)	0.9	1.03	—
比較例 3	比較被験 溶液 3	AX-30 (0.5%)		1.26	67.2
比較例 4	比較被験 溶液 4	UP-6 (0.5%)	38.1	0.78	74.8

25

(4) 考察

表 1 および図 1 から明らかなように、実施例 1 ～ 3 の寒天
含有点眼剤は、寒天を配合しない基剤だけの比較例 1 よりも
遥かに優れた涙液層の安定化効果を有する。他方、保水作用
5 を有するトレハロースを配合した比較例 2 では、比較例 1 と
ほとんど同程度の涙液層の安定化効果しか示さない。これに
対して、寒天を配合した実施例 1 ～ 3 では、顕著な安定化効
果がみられるので、涙液層の安定化作用は、寒天が均一に粘
膜表面に分散した結果生じた寒天のもつ薬理的作用であって、
10 保水作用に基づくものではないことが明らかとなった。

産業上の利用可能性

本発明は、安全性に優れ、哺乳類に局所投与したとき粘膜
組織上に均一に分散可能な組成物を提供する。これは、接触
15 する組織の安定性を向上し、特に眼科分野においては涙液層
を長時間安定化し、眼球表面の涙液層を滑らかに保つことが
できる。

20

25

請求の範囲

1. 多糖類および水を必須成分とする組成物において、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを特徴とする多糖類含有組成物。

2. 該沈殿多糖類量が55重量%未満である請求項1記載の多糖類含有組成物。

3. 該沈殿多糖類量が30重量%未満である請求項1記載の多糖類含有組成物。

10 4. 該多糖類の濃度が0.0001～1重量%である請求項1～3記載の多糖類含有組成物。

5. 該多糖類の濃度が0.0002～0.5重量%である請求項1～3記載の多糖類含有組成物。

15 6. 哺乳類に局所投与したとき粘膜上に均一に分散することを特徴とする請求項1～5記載の多糖類含有組成物。

7. 粘膜が眼粘膜である請求項6記載の多糖類含有組成物。

20 8. 該多糖類が寒天である請求項1～7記載の多糖類含有組成物。

9. 多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を加えながらゲル転移温度以下に冷却して得る多糖類含有組成物の製造方法であって、得られた組成物を、遠心分離器
25 で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを特徴とする、多糖類含有組成物の製造方法。

10. 多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類の

ゲル転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を加えながらゲル転移温度以下に冷却した後、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離して得る上澄み液から成る多糖類含有組成物の製造方法であって、得られた組成物を、遠心分離器で40000×gで遠心分離した後の沈殿多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満であることを特徴とする、多糖類含有組成物の製造方法。

11. 該沈殿多糖類量が55重量%未満である請求項9または10記載の多糖類含有組成物の製造方法。

10 12. 該沈殿多糖類量が30重量%未満である請求項9または10記載の多糖類含有組成物の製造方法。

13. 遠心分離して得られる上澄み液における多糖類濃度が、0.0001～1重量%である請求項9～12記載の多糖類含有組成物の製造方法。

15 14. 遠心分離して得られる上澄み液における多糖類濃度が、0.0002～0.5重量%である請求項9～12記載の多糖類含有組成物の製造方法。

15 15. 多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を加えながらゲル転移温度以下に冷却する多糖類含有組成物の製造方法であって、得られた組成物を希釈して0.0001～1重量%に合わせることを特徴とする、多糖類含有組成物の製造方法。

25 16. 哺乳類に局所投与したとき粘膜組織上に均一に分散する多糖類含有組成物である、請求項9～15記載の多糖類含有組成物の製造方法。

17. 粘膜が眼粘膜である請求項16記載の多糖類含有組成物の製造方法。

1 8. 該多糖類が寒天である請求項 9 ～ 1 7 記載の多糖類含有組成物の製造方法。

1 9. 請求項 1 ～ 8 に記載の多糖類含有組成物を少なくともひとつの構成成分として含有するコンタクトレンズ装着または保存剤。

2 0. 眼球表面の涙液層を安定化させることを特徴とする寒天含有点眼剤。

2 1. 眼球表面の涙液層を安定化させることにより、ドライアイを治療または予防するための寒天含有点眼剤。

10 2 2. 寒天および水を必須成分とする組成物において、遠心分離器で 2 5℃、4 0 0 0 0 × g で 1 時間遠心分離した後の沈殿寒天量が、全含有寒天量の 6 5 重量%未満であり、点眼投与したとき眼表面上に均一に分散することを特徴とする寒天組成物を含有する請求項 2 0 または 2 1 記載の寒天含
15 有点眼剤。

2 3. 寒天の含有量が 0. 0 0 0 1 ～ 1 重量%である請求項 2 0 ～ 2 2 記載の寒天含有点眼剤。

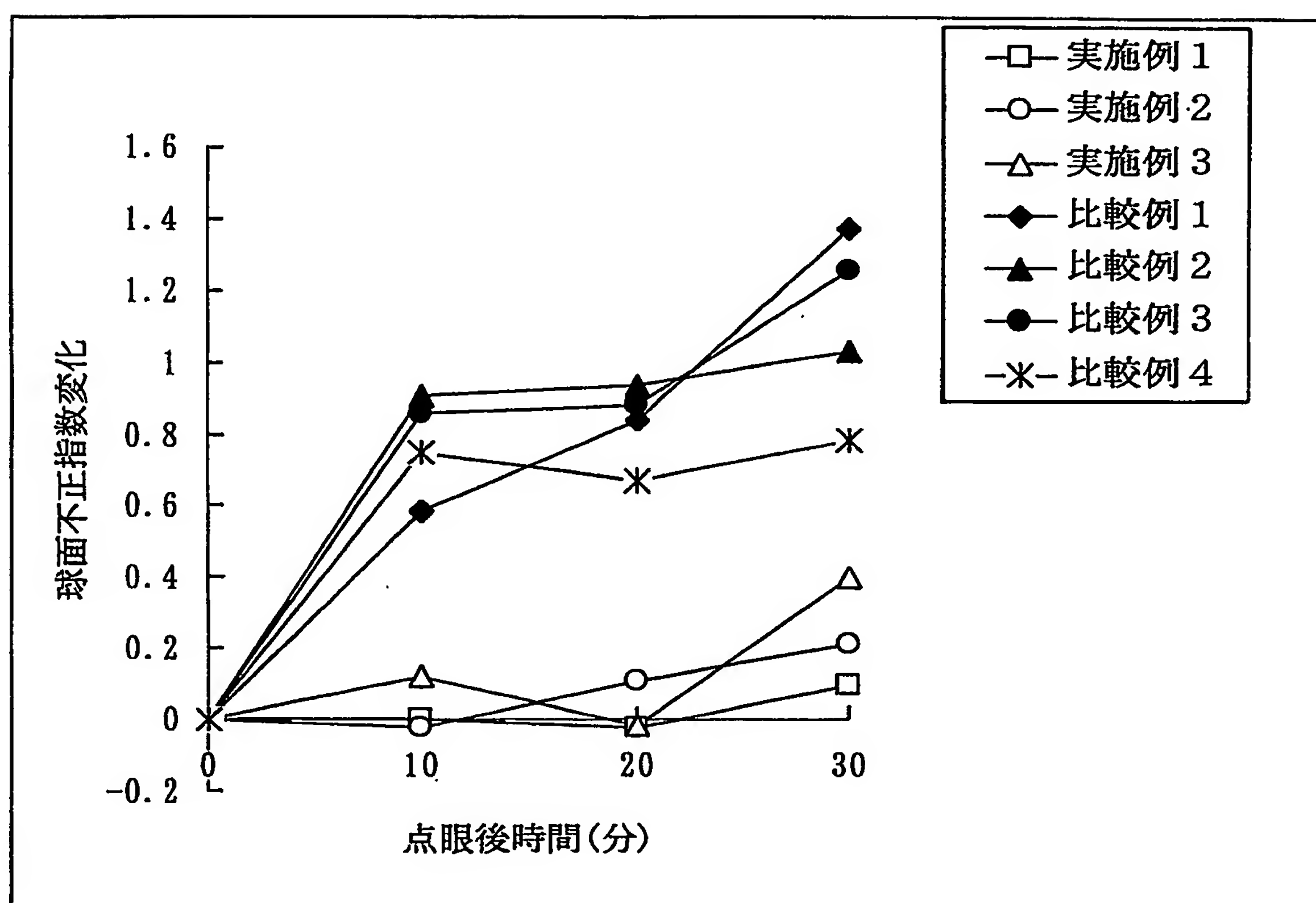
2 4. 寒天の含有量が 0. 0 0 1 ～ 0. 5 重量%である請求項 2 0 ～ 2 2 記載の寒天含有点眼剤。

20 2 5. 寒天の重量平均分子量が 1 ～ 1 0 0 万である請求項 2 0 ～ 2 2 記載の寒天含有点眼剤。

2 6. 点眼剤の粘度が E 型粘度計 (2 5℃、ずり速度 : 1 0 0 s⁻¹) で 3 0 mPas 以下である請求項 2 0 ～ 2 2 記載の寒天含有点眼剤。

25 2 7. 寒天を含有する点眼剤を点眼することにより、眼球表面の涙液層を安定化するシステム。

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/36, G02C13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/36, G02C13/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/13612 A1 (Toray Industries, Inc., Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 February, 2003 (20.02.03), Particularly, Claims; page 13, line 7 to page 16, line 25; page 20, line 16 to page 25, line 13; examples & JP 2003-128588 A & EP 1424081 A1	1-27
A	JP 53-13588 A (Arukon Laboratories Inc.), 07 February, 1978 (07.02.78), & DE 2714676 A1 & FR 2358896 A	1-27
A	JP 3-280010 A (Tomei Sangyo Kabushiki Kaisha), 11 December, 1991 (11.12.91), (Family: none)	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 March, 2005 (14.03.05)

Date of mailing of the international search report
29 March, 2005 (29.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017031

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	JP 2004-244329 A (Toray Industries, Inc.), 02 September, 2004 (02.09.04), (Family: none)	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017031

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The special technical feature of claims 1-19 and 22-26 resides in a composition comprising as essential components a polysaccharide and water, wherein upon centrifugal separation conducted at 25°C with 40,000×g for 1 hr by means of a centrifugal separator, the amount of precipitated polysaccharide is less than 65wt.% based on the total amount of polysaccharide contained. By contrast, the technical feature of claims 20, 21 and 27 resides in mixing of agar into an ophthalmic solution to thereby stabilize the tear film on the surface of the eyeball, and claims 20, 21 and 27 cover the amount of precipitated polysaccharide with a range different from that of claims 1-19 and 22-26.
(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017031

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

Consequently, between these inventions, there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features. Therefore, it does not appear that these inventions are so linked with each other as to form a single general inventive concept.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/017031

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K47/36, G02C13/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K47/36, G02C13/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/13612 A1 (東レ株式会社, 参天製薬株式会社), 2003.02.20, 特に、特許請求の範囲、第13頁第7行~第16頁第25行、第20頁第16行~第25頁第13行及び実施例 & JP 2003-128588 A & EP 1424081 A1	1-27
A	JP 53-13588 A (アルコン・ラボトリス・インコーポレーテッド), 1978.02.07 & DE 2714676 A1 & FR 2358896 A	1-27

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.03.2005

国際調査報告の発送日

29.3.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 3-280010 A (トーマー産業株式会社), 1991. 12. 11 (ファミリーなし)	1-27
EA	JP 2004-244329 A (東レ株式会社), 2004. 09. 02 (ファミリーなし)	1-27

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-19, 22-26は、多糖類および水を必須成分とする組成物において、遠心分離器で25℃、40000×gで1時間遠心分離した後の沈殿多糖類量が、全含有多糖類量の65重量%未満である点に特別な技術的特徴を有するものである。これに対し、請求の範囲20, 21, 27は、点眼剤に寒天を配合して、眼球表面の涙液層を安定化させた点に技術的特徴を有するものであり、請求の範囲1-19, 22-26と異なる範囲の沈殿多糖類量のものをも包含するものである。

よって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。